

GM. 45 5,308,861

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-330013

(43) 公開日 平成4年(1992)11月18日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	A B X	7475-4C		
// C 0 7 D 487/22		7019-4C		

審査請求 未請求 請求項の数7(全22頁)

(21) 出願番号 特願平3-126608

(22) 出願日 平成3年(1991)4月30日

(71) 出願人 000231682

日本石油化学株式会社

東京都千代田区内幸町1丁目3番1号

(72) 発明者 会沢 勝夫

神奈川県横浜市金沢区富岡西6-26-20

(72) 発明者 黒岩 ゆかり

埼玉県浦和市白幡4-6-10

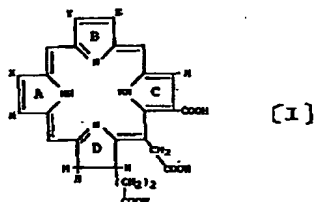
(74) 代理人 弁理士 前島 肇

(54) 【発明の名称】 哺乳類の動脈硬化症治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 動脈硬化症の病変部位に対する光線治療に用いられる、治療効果の優れた治療剤を提供する。

【構成】 一般式〔I〕で表される、少なくとも一つのカルボキシル基を有するテトラピロールカルボン酸類または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸、該テトラピロールカルボン酸とアミノモノもしくはジカルボン酸とのモノ、ジもしくはポリアミドならびにこれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一種の蛍光性化合物からなる哺乳類の動脈硬化症治療剤。



式中、Xは水素、ビニル基、エチル基、アセチル基またはフォルミル基；Yはメチル基またはフォルミル基；Mはメチル基およびEはエチル基である。

1

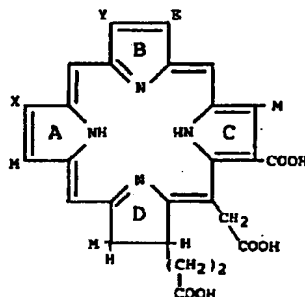
2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の化1で表わされる少なくとも一つのカルボキシル基を有するテトラピロールカルボン酸類または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸、該テトラピロールカルボン酸とアミノモノもしくはジカルボン酸とのモノ、ジもしくはポリアミドならびにこれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一種の蛍光性化合物からなる哺乳類の動脈硬化症治療剤。

## 【化1】

【請求項2】 前記哺乳類の治療すべき部位が、哺乳動\*



式中、Xは水素、ビニル基、エチル基、アセチル基またはホルミル基；Yはメチル基またはホルミル基；Mはメチル基およびEはエチル基である。

【請求項6】 前記天然の $\alpha$ -アミノモノまたはジカルボン酸が、セリン、アラニン、グリシン、アスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるいずれか1種の $\alpha$ -アミノモノまたはジカルボン酸である請求項3に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項7】 前記アミドがモノーL-アスパルチルクロリン<sub>e</sub>またはモノーL-セリニルクロリン<sub>e</sub>である請求項6に記載の動脈硬化症治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は光線治療、動物、特にヒトの動脈硬化症、就中、アテローム性動脈硬化症の治療に使用する薬剤に関するものである。詳しくは、本発明の治療剤はテトラピロール骨格を有する特定の蛍光性化合物に属し、その有効量を宿主に投与し、治療すべき動脈硬化部位に必要な波長の光線を照射し、光励起された同化合物が生じる殺細胞効果（活性酸素）により動脈硬化による病変細胞を壊死させ得る動脈硬化症治療剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 動脈硬化症とは、動脈壁の肥厚・硬化、改築に基づく動脈の機能低下を示す極限性の動脈病変の総称である。この病変には心筋梗塞・狭心症を誘発する冠動脈硬化症、四肢末梢・腹部大動脈に生じる閉塞性動

\*物の動脈血管内壁または外側である請求項1に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項3】 前記アミノモノまたはジカルボン酸が天然の $\alpha$ -アミノモノまたはジカルボン酸である請求項1に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項4】 前記テトラピロールカルボン酸類が少なくとも3つのカルボキシル基を有するものである請求項1に記載の動脈硬化症治療剤。

【請求項5】 前記テトラピロールカルボン酸が下記の化2で表わされる請求項4に記載の動脈硬化症治療剤。

## 【化2】

30

脈硬化症、一過性脳虚血症・脳梗塞を誘発する脳動脈硬化症などがある。このように動脈硬化症は心筋梗塞、狭心症や脳卒中などの致命的疾患の基礎疾患としてきわめて重大な病態である。

40

【0003】 動脈硬化症の治療法は現在二通りあり、一つは動脈硬化性病変そのものを対象とする外科的療法、もう一つは動脈硬化症の発症、進展に関与すると証明された危険因子の改善を通じて目的を達成する内科的療法である。現時点では、食事療法、運動療法、薬剤療法等による危険因子の全体的な改善で動脈硬化症の進展・重篤化ならびに終末的合併疾患の発症を予防しようとする内科的療法が主流であり、動脈硬化性病変自体への的確な（局所的な）直接的治療をもたらす治療剤および治療方法は少ない。また、通常の動脈硬化症の診断法は、主として臓器別の病変をとらえるものであり、動脈系の変化を見たり、動脈硬化部位の早期発見、定量的評価を行なうために確立された方法は少ない。

50

【0004】 従来、ヘマトポルフィリン誘導体を高コレステロール血症ウサギに投与し、光線を用いて動脈硬化症の診断および治療を行う例は知られている。このヘマトポルフィリン誘導体の代表例としてはホトフリンIIなどがあり、例えばアメリカ心臓学会誌、56巻、667～671頁、1985年「アテローム性動脈硬化症ラビットに及ぼすヘマトポルフィリン誘導体および光線治療の効果」

(THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, 56, pp667-671, 1985 "Effect of Hematoporphyrin Derivative and Photodynamic Therapy on Atherosclerotic Rabbits")に記載されている。しかし、ホトフリンIIなどを使用した場合、動脈硬化病変に対して選択的に取り込まれず、更に動脈硬化病変に対する治療効果が顕著に表われないことが本発明者らによる実験で明かにされている。なお、本発明の物質はいずれも癌の治療、診断薬として既にヨーロッパ公開特許第168831、168832、200218、210351および213272号の各公報に記載されている公知のものである。もちろん、本発明の技術分野は、この癌の診断または治療の分野とは全く相違する技術分野である。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、従来の動脈硬化症の治療技術に不足する動脈硬化性病変自体の的確な（局所的な）直接的治療、更に高い治療効果をもたらす光線治療用の治療剤を提供することである。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の目的に沿って鋭意検討した結果、動脈硬化症の光線治療に有効な新規な薬剤を見出して本発明に到達した。すなわち本発明は、下記の化3で表わされる少なくとも一つのカルボキシル基を有するテトラピロールカルボン酸類または対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸、該テトラピロールカルボン酸とアミノモノもしくはジカルボン酸とのモノ、ジもしくはポリアミドならびにこれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一種の蛍光性化合物からなる哺乳類の動脈硬化症治療剤を提供するものである。

#### 【化3】

【0007】以下に本発明の内容を詳述する。本発明の化合物は、いずれも蛍光性化合物であって、まず上記化3で表わされるテトラピロールカルボン酸が挙げられる。該テトラピロールカルボン酸は、少なくとも一つ、好ましくは少なくとも三つのカルボキシル基を有するものであり、かつそれらが非対称的に結合していることが望ましい。例えば、カルボキシル基が分子のA環およびB環の側、あるいは分子のC環およびD環の側に存在する

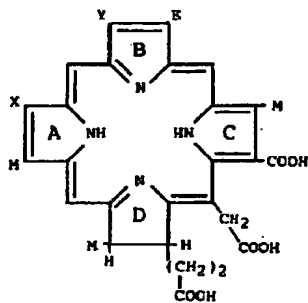
ことが望ましい。また本発明の化合物には、上記のテトラピロールカルボン酸に対応するジもしくはテトラヒドロテトラピロールカルボン酸も含まれる。これらカルボン酸における該カルボキシル基の薬理学的に許容される塩、たとえばアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびアミン塩なども含まれる。さらに本発明の化合物は、上記テトラピロールカルボン酸とアミノモノカルボン酸とのモノ、ジまたはポリアミドである。もう一つの群は、同じく上記テトラピロールカルボン酸とアミノジカルボン酸とのモノ、ジまたはポリアミドである。これらアミドの薬理学的に許容される塩、たとえばアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびアミン塩なども含まれる。

【0008】ポリペプチド結合を介して上記テトラピロールカルボン酸と結合しモノ、ジまたはポリアミドとなるアミノモノカルボン酸は、セリン、グリシン、 $\alpha$ -アミノアラニン、 $\beta$ -アミノアラニン、 $\epsilon$ -アミノノン-カブロン酸、ピペリジン-2-カルボン酸、ピペリジン-6-カルボン酸、ピロール-2-カルボン酸、ピペリジン-6-プロピオン酸、ピロール-5-酢酸そのほかである。特に好ましいアミノモノカルボン酸は、天然の $\alpha$ -アミノモノカルボン酸、たとえばセリン、アラニンおよびグリシンである。これらは容易に入手することができ、また最良の結果を与えるものである。

【0009】また、アミノジカルボン酸としては、 $\alpha$ -アミノコハク酸（アスパラギン酸）、 $\alpha$ -アミノグルタル酸（グルタミン酸）、 $\beta$ -アミノグルタル酸、 $\beta$ -アミノセバシン酸、2,6-ピペリジンジカルボン酸、2,5-ピロールジカルボン酸、2-カルボキシピロール-5-酢酸、2-カルボキシピペリジン-6-プロピオン酸、 $\alpha$ -アミノアジピン酸、 $\alpha$ -アミノアゼライン酸などである。好ましいアミノジカルボン酸は、天然の $\alpha$ -アミノジカルボン酸、たとえばアスパラギン酸、グルタミン酸である。これらは容易に入手することができ、また最良の結果を与えるものである。

【0010】本発明の特に好ましいテトラピロールは、以下の化4で表わされる。

#### 【化4】



式中、Xは水素、ビニル基、エチル基、アセチル基またはフォルミル基；Yはメチル基またはフォルミル基；Mはメチル基およびEはエチル基である。

具体的なテトラピロール類の化合物は次の表1および表2に例示されており、この表においては、テトラピロール環構造の各位置の番号を用い各置換基の位置を示している。環内において二重結合が存在しない場合は、項目

「ジヒドロ」の下に二重結合の不存在箇所を示す各組の数字（環の位置）で示す。

【0 0 1 1】

【表1】

表 1

ポルフィリン	環 位 置															
	A	B	C	D	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	ジヒドロ
コプロポルフィリンⅢ	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	---
ジューチロポルフィリンⅩ	Me	H	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	---
ヘマトポルフィリンⅩ	Me	Me	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	---
プロトポルフィリンⅩ	Me	-CH OH	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	---
ホトプロトポルフィリンⅩ (2つの異性体の内の1つ)	Me	V	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	6, 7
メソポルフィリンⅩ	Me	-Me -OH	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	---
トランスメソクロリンⅩ	Me	Et	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	1, 2
トランスメソクロリンⅩ	Me	{ H	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	6, 7
クロリン <sub>e4</sub>	Me	Et	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	16, 17
クロリン <sub>e6</sub>	Me	V	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	18, 17
メソクロリン <sub>e4</sub>	Me	Et	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	16, 17
イソクロリン <sub>e4</sub>	Me	V	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	Me	16, 17

[0012]

[表2]

表 2 (表1の続き)

ポルフィリン	環 位 置											
	A	2	6	B	7	11	C	12	14	16	D	17
メソインクロリン <sub>e4</sub>	Me	Et	Me	Et	Et	Me	H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	16, 17
メソクロリン <sub>e6</sub>	Me	Et	Me	Et	Et	Me	CO <sub>2</sub> H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	16, 17
パクサリオクロリン <sub>e6</sub>	Me	ACL	{ H Me	{ H Et	{ H Et	Me	CO <sub>2</sub> H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	6, 7 16, 17
パクサリオクロリン <sub>e4</sub>	Me	ACL	{ H Me	{ H Et	{ H Et	Me	CO <sub>2</sub> H	Me	Me	{ H Pr	{ H Me	6, 7 16, 17
パクサリオクロリン <sub>e4</sub>	Me	ACL	{ H Me	{ H Et	{ H Et	Me	H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	6, 7 16, 17
2-デスビニルクロリン <sub>e6</sub> (またはジエチルクロリン <sub>e6</sub> )	Me	H	Me	Et	Et	Me	CO <sub>2</sub> H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	16, 17
2-アセチルクロリン <sub>e6</sub>	Me	ACL	Me	Et	Et	Me	CO <sub>2</sub> H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	16, 17
2-フォルミルクロリン <sub>e6</sub>	Me	CHO	Me	Et	Et	Me	CO <sub>2</sub> H	AC	AC	{ H Pr	{ H Me	16, 17

注: Me: -CH<sub>3</sub> (メチル基) Et: -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (エチル基)  
 Pr: -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (プロピオン酸基) Ac: -CH<sub>2</sub>COOH (酢酸基)  
 V: -CH=CH<sub>2</sub> (ビニル基) ACL: CH<sub>3</sub>-CO- (アセチル基)

【0013】本発明の治療剤に用いられる具体的なアミドを例示すると以下の通りである。まず、アミノモノカルボン酸とのアミドとしては以下のものがある。

#### クロリン誘導体

(DL) -セリニルトランス-メソクロリンIX  
 グリシル-トランス-メソクロリンIX  
 $\alpha$ -(DL) -アラニルトランス-メソクロリンIX  
 $\beta$ -アラニルトランス-メソクロリンIX  
 $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイル-メソクロリンIX  
 (D, L) -セリニルクロリン<sub>e6</sub>  
 (D, L) -セリニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 グリシルクロリン<sub>e6</sub>  
 グリシルメソクロリン<sub>e6</sub>

$\alpha$ -(D, L) -アラニルクロリン<sub>e6</sub>  
 $\alpha$ -(D, L) -アラニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 $\beta$ -アラニルクロリン<sub>e6</sub>  
 $\beta$ -アラニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルクロリン<sub>e6</sub>  
 $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 (D, L) -セリニルクロリン<sub>e4</sub>  
 (D, L) -セリニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 (D, L) -セリニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 (D, L) -セリニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 グリシルクロリン<sub>e4</sub>  
 グリシルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 グリシルイソクロリン<sub>e4</sub>

## 11

グリシルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 α-(D, L)-アラニルクロリン<sub>e4</sub>  
 α-(D, L)-アラニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 α-(D, L)-アラニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 α-(D, L)-アラニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 β-アラニルクロリン<sub>e4</sub>  
 β-アラニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 β-アラニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 β-アラニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルクロリン<sub>e4</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 (DL)-セリニル-ピロフェオホーバイド a  
 グリシル-ピロフェオホーバイド a  
 α-(DL)-アラニルピロフェオホーバイド a  
 β-アラニルピロフェオホーバイド a  
 ε-アミノ-n-カプロイルピロフェオホーバイド a  
 (DL)-セリニル-フェオホーバイド a  
 グリシル-フェオホーバイド a  
 α-(DL)-アラニルフェオホーバイド a  
 β-アラニルフェオホーバイド a  
 ε-アミノ-n-カプロイルフェオホーバイド a  
 (D, L)-セリニルホトプロトボルフィリンIX  
 グリシルホトプロトボルフィリンIX  
 α-(D, L)-アラニルホトプロトボルフィリンIX  
 β-アラニルホトプロトボルフィリンIX  
 ε-アミノ-n-カプロイルホトプロトボルフィリンIX  
 トレオニルクロリン<sub>e5</sub>  
 チロシルクロリン<sub>e5</sub>  
 バリルクロリン<sub>e5</sub>  
 ロイシルクロリン<sub>e5</sub>  
 イソロイシルクロリン<sub>e5</sub>  
 プロリルクロリン<sub>e5</sub>  
 メチオニルクロリン<sub>e5</sub>  
 ヒスチジルクロリン<sub>e5</sub>  
 アルギニルクロリン<sub>e5</sub>  
 リシルクロリン<sub>e5</sub>  
 グルタミルクロリン<sub>e5</sub>  
 4-ヒドロキシプロリルクロリン<sub>e5</sub>  
 5-ヒドロキシリシルクロリン<sub>e5</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルクロリン<sub>e5</sub>  
 γ-アミノブタノイルクロリン<sub>e5</sub>  
 3-メチルヒスチジルクロリン<sub>e5</sub>  
 アラニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 バリル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 ロイシル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 イソロイシル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 プロリル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 メチオニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>

## 12

グリシル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 セリニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 トレオニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 システイニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 チロシル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 アスパルギニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 リシル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 アルギニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 ヒスチジル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 10 グルタミル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 4-ヒドロキシプロリル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 5-ヒドロキシリシル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 γ-アミノブタノイル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 3-メチルヒスチジル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 β-アラニル-2-アセチルクロリン<sub>e5</sub>  
 アラニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 バリル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 ロイシル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 20 イソロイシル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 プロリル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 メチオニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 グリシル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 セリニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 トレオニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 システイニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 チロシル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 アスパルギニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 リシル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 30 アルギニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 ヒスチジル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 グルタミル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 4-ヒドロキシプロリル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 5-ヒドロキシリシル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 γ-アミノブタノイル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 3-メチルヒスチジル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 β-アラニル-2-ホルミルクロリン<sub>e5</sub>  
 アラニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 40 バリルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 ロイシルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 イソロイシルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 プロリルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 メチオニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 グリシルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 セリニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 トレオニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 システイニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 チロシルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 50 アスパルギニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>

リシルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 アルギニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 ヒスチジルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 グルタミンルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 4-ヒドロキシプロリルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 5-ヒドロキシリシルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 γ-アミノブタノイルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 3-メチルヒスチジルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 β-アラニルジューテロクロリン<sub>e5</sub>  
 バリルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 ロイシルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 イソロイシルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 プロリルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 メチオニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 セリニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 トレオニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 システニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 チロシルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 アスパルギニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 リシルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 アルギニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 ヒスチジルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 グルタミンルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 4-ヒドロキシプロリルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 5-ヒドロキシリシルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 γ-アミノブタノイルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 3-メチルヒスチジルメソクロリン<sub>e5</sub>  
ボルフィリン誘導体  
 (D, L)-セリニルメソボルフィリンIX  
 グリシルメソボルフィリンIX  
 α-(D, L)-アラニルメソボルフィリンIX  
 β-アラニルメソボルフィリンIX  
 ε-アミノ-n-カプロイルメソボルフィリンIX  
 (D, L)-セリニルプロトボルフィリンIX  
 グリシルプロトボルフィリンIX  
 α-(D, L)-アラニルプロトボルフィリンIX  
 β-アラニルプロトボルフィリンIX  
 ε-アミノ-n-カプロイルプロトボルフィリンIX  
 (D, L)-セリニルジューテロボルフィリンIX  
 グリシルジューテロボルフィリンIX  
 α-(D, L)-アラニルジューテロボルフィリンIX  
 β-アラニルジューテロボルフィリンIX  
 ε-アミノ-n-カプロイルジューテロボルフィリンIX  
 テトラ-(D, L)-セリニルコプロボルフィリンIII  
 テトラ-グリシルコプロボルフィリンIII  
 テトラ-α-(D, L)-アラニルコプロボルフィリンIII  
 テトラ-β-アラニルコプロボルフィリンIII  
 テトラ-ε-アミノ-n-カプロイルコプロボルフィリン

ンIII  
 (D, L)-セリニルヘマトボルフィリンIX  
 グリシルヘマトボルフィリンIX  
 α-(D, L)-アラニルヘマトボルフィリンIX  
 β-アラニルヘマトボルフィリンIX  
 ε-アミノ-n-カプロイルヘマトボルフィリンIX

#### バクテリオクロリン誘導体

- (D, L)-セリニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 10 グリシルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 α-(D, L)-アラニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 β-アラニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 (D, L)-セリニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 グリシルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 α-(D, L)-アラニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 β-アラニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 (D, L)-セリニルバクテリオクロリン<sub>e5</sub>  
 20 グリシルバクテリオクロリン<sub>e5</sub>  
 α-(D, L)-アラニルバクテリオクロリン<sub>e5</sub>  
 β-アラニルバクテリオクロリン<sub>e5</sub>  
 ε-アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン<sub>e5</sub>  
 (D, L)-セリニルピロバクテリオフェオホーバイド  
 a  
 グリシルピロバクテリオフェオホーバイド a  
 α-(D, L)-アラニルピロバクテリオフェオホーバイド a  
 β-アラニルピロバクテリオフェオホーバイド a  
 30 ε-アミノ-n-カプロイルピロバクテリオフェオホーバイド a  
 (D, L)-セリニルバクテリオフェオホーバイド a  
 グリシルバクテリオフェオホーバイド a  
 α-(D, L)-アラニルバクテリオフェオホーバイド a  
 β-アラニルバクテリオフェオホーバイド a  
 ε-アミノ-n-カプロイルバクテリオフェオホーバイド a  
 【0014】次に、アミノモノカルボン酸とのジまたは  
 40 ポリアミドとしては以下のものがある。  
クロリン誘導体  
 ジ-(DL)-セリニル-トランス-メソクロリンIX  
 ジ-グリシル-トランス-メソクロリンIX  
 ジ-α-(DL)-アラニル-トランス-メソクロリンIX  
 ジ-β-アラニル-トランス-メソクロリンIX  
 ジ-ε-アミノ-n-カプロイル-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-(D, L)-セリニルクロリン<sub>e5</sub>  
 ジ、トリ-(D, L)-セリニルメソクロリン<sub>e5</sub>  
 50 ジ、トリ-グリシルクロリン<sub>e5</sub>



15

ジ、トリ-グリシルメソクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルメソクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\beta$ -アラニルクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\beta$ -アラニルメソクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルメソクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ- (D, L) -セリニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- (D, L) -セリニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- (D, L) -セリニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- (D, L) -セリニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グリシルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グリシルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グリシルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グリシルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\beta$ -アラニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\beta$ -アラニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\beta$ -アラニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\beta$ -アラニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- (D, L) -セリニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ-グリシルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ- $\beta$ -アラニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルホトプロトボルフィリンIX  
ボルフィリン誘導体  
 ジ- (D, L) -セリニルメソボルフィリンIX  
 ジ-グリシルメソボルフィリンIX  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルメソボルフィリンIX  
 ジ- $\beta$ -アラニルメソボルフィリンIX  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルメソボルフィリンIX  
 ジ- (D, L) -セリニルプロトボルフィリンIX  
 ジ-グリシルプロトボルフィリンIX  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルプロトボルフィリンIX  
 ジ- $\beta$ -アラニルプロトボルフィリンIX  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルプロトボルフィリンIX  
 ジ- (D, L) -セリニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ-グリシルジューテロボルフィリンIX  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ- $\beta$ -アラニルジューテロボルフィリンIX

16

ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ- (D, L) -セリニルコプロボルフィリンIII  
 ジ、トリ、テトラ-グリシルコプロボルフィリンIII  
 ジ、トリ、テトラ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルコプロボルフィリンIII  
 ジ、トリ、テトラ- $\beta$ -アラニルコプロボルフィリンIII  
 10 ジ、トリ、テトラ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルコプロボルフィリンIII  
 ジ- (D, L) -セリニルヘマトボルフィリンIX  
 ジ-グリシルヘマトボルフィリンIX  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルヘマトボルフィリンIX  
 ジ- $\beta$ -アラニルヘマトボルフィリンIX  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルヘマトボルフィリンIX  
バクテリオクロリン誘導体  
 ジ- (D, L) -セリニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グリシルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 20 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\beta$ -アラニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- (D, L) -セリニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グリシルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\beta$ -アラニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 30 ジ、トリ- (D, L) -セリニルバクテリオクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ-グリシルバクテリオクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\alpha$ - (D, L) -アラニルバクテリオクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\beta$ -アラニルバクテリオクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ- $\epsilon$ -アミノ-n-カプロイルバクテリオクロリン<sub>e3</sub>  
 【0015】同様にして、他のアミノ酸を使用し、以下に示すペプチドを用いることができるが、これらは本発明を限定するものではない。  
 40 ジ-トレオニルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-トレオニルクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ、トリ-トレオニルメソクロリン<sub>e3</sub>  
 ジ-トレオニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-トレオニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-トレオニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-トレオニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-トレオニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ-トレオニルメソボルフィリンIX  
 ジ-トレオニルプロトボルフィリンIX  
 50 ジ-トレオニルジューテロボルフィリンIX

17

ジ、トリ、テトラートレオニルコプロボルフィリンII  
I  
ジートレオニルヘマトボルフィリンIX  
ジートレオニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
ジートレオニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ、トリートレオニルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-システイニルトランス-メソクロリンIX  
ジ、トリ-システイニルクロリン<sub>e6</sub>  
ジ、トリ-システイニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-システイニルクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-システイニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-システイニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-システイニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-システイニルホトプロトボルフィリンIX  
ジ-システイニルメソボルフィリンIX  
ジ-システイニルプロトボルフィリンIX  
ジ-システイニルジューテロボルフィリンIX  
ジ、トリ、テトラ-システイニル-コプロボルフィリン  
III  
ジ-システイニルヘマトボルフィリンIX  
ジ-システイニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-システイニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub> ジ、トリ-  
システイニルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-チロシルトランス-メソクロリンIX  
ジ、トリ-チロシルクロリン<sub>e6</sub>  
ジ、トリ-チロシルメソクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-チロシルクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-チロシルメソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-チロシルイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-チロシルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-チロシルホトプロトボルフィリンIX  
ジ-チロシルメソボルフィリンIX  
ジ-チロシルプロトボルフィリンIX  
ジ-チロシルジューテロボルフィリンIX  
ジ、トリ、テトラ-チロシルコプロボルフィリンIII  
ジ-チロシルヘマトボルフィリンIX  
ジ-チロシルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-チロシルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ、トリ-チロシルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-バリルトランス-メソクロリンIX  
ジ、トリ-バリルクロリン<sub>e6</sub>  
ジ、トリ-バリルメソクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-バリルクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-バリルメソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-バリルイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-バリルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-バリルホトプロトボルフィリンIX  
ジ-バリルメソボルフィリンIX  
ジ-バリルプロトボルフィリンIX  
ジ-バリルジューテロボルフィリンIX

18

ジ、トリ、テトラ-バリルコプロボルフィリンIII  
ジ-バリルヘマトボルフィリンIX  
ジ-バリルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-バリルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ、トリ-バリルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-ロイシルトランス-メソクロリンIX  
ジ、トリ-ロイシルクロリン<sub>e6</sub>  
ジ、トリ-ロイシルメソクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-ロイシルクロリン<sub>e4</sub>  
10 ジ-ロイシルメソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-ロイシルイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-ロイシルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-ロイシルホトプロトボルフィリンIX  
ジ-ロイシルメソボルフィリンIX  
ジ-ロイシルプロトボルフィリンIX  
ジ-ロイシルジューテロボルフィリンIX  
ジ、トリ、テトラ-ロイシルコプロボルフィリンIII  
ジ-ロイシルヘマトボルフィリンIX  
ジ-ロイシルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
20 ジ-ロイシルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ、トリ-ロイシルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-イソロイシルトランス-メソクロリンIX  
ジ、トリ-イソロイシルクロリン<sub>e6</sub>  
ジ、トリ-イソロイシルメソクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-イソロイシルクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-イソロイシルメソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-イソロイシルイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-イソロイシルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-イソロイシルホトプロトボルフィリンIX  
30 ジ-イソロイシルメソボルフィリンIX  
ジ-イソロイシルプロトボルフィリンIX  
ジ-イソロイシルジューテロボルフィリンIX  
ジ、トリ、テトラ-イソロイシルコプロボルフィリンII  
I  
ジ-イソロイシルヘマトボルフィリンIX  
ジ-イソロイシルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-イソロイシルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ、トリ-イソロイシルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-プロリルトランス-メソクロリンIX  
40 ジ、トリ-プロリルクロリン<sub>e6</sub>  
ジ、トリ-プロリルメソクロリン<sub>e6</sub>  
ジ-プロリルクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-プロリルメソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-プロリルイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-プロリルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
ジ-プロリルホトプロトボルフィリンIX  
ジ-プロリルメソボルフィリンIX  
ジ-プロリルプロトボルフィリンIX  
ジ-プロリルジューテロボルフィリンIX  
50 ジ、トリ、テトラ-プロリルコプロボルフィリンIII

19

ジーブロリルヘマトボルフィリンIX  
 ジーブロリルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーブロリルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-ブロリルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーフェニルアラニルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-フェニルアラニルクロリン<sub>e6</sub>  
 ジ、トリ-フェニルアラニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーフェニルアラニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーフェニルアラニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーフェニルアラニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーフェニルアラニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーフェニルアラニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジーフェニルアラニルメソボルフィリンIX  
 ジーフェニルアラニルプロトボルフィリンIX  
 ジーフェニルアラニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-フェニルアラニルコプロボルフィリンIII  
 ジーフェニルアラニルヘマトボルフィリンIX  
 ジーフェニルアラニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーフェニルアラニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-フェニルアラニルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
 ジートリプトフィルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-トリプトフィルクロリン<sub>e6</sub>  
 ジ、トリ-トリプトフィルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 ジートリプトフィルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジートリプトフィルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジートリプトフィルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジートリプトフィルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジートリプトフィルホトプロトボルフィリンIX  
 ジートリプトフィルメソボルフィリンIX  
 ジートリプトフィルプロトボルフィリンIX  
 ジートリプトフィルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-トリプトフィルコプロボルフィリンIII  
 ジートリプトフィルヘマトボルフィリンIX  
 ジートリプトフィルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジートリプトフィルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-トリプトフィルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーメチオニルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-メチオニルクロリン<sub>e6</sub>  
 ジ、トリ-メチオニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーメチオニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーメチオニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーメチオニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーメチオニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーメチオニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジーメチオニルメソボルフィリンIX  
 ジーメチオニルプロトボルフィリンIX  
 ジーメチオニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-メチオニルコプロボルフィリンIII

20

ジーメチオニルヘマトボルフィリンIX  
 ジーメチオニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーメチオニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-メチオニルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーヒスチジルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-ヒスチジルクロリン<sub>e6</sub>  
 ジ、トリ-ヒスチジルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーヒスチジルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーヒスチジルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 10 ジーヒスチジルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーヒスチジルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーヒスチジルホトプロトボルフィリンIX  
 ジーヒスチジルメソボルフィリンIX  
 ジーヒスチジルプロトボルフィリンIX  
 ジーヒスチジルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-ヒスチジルコプロボルフィリンIII  
 ジーヒスチジルヘマトボルフィリンIX  
 ジーヒスチジルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーヒスチジルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 20 ジ、トリ-ヒスチジルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーアルギニルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-アルギニルクロリン<sub>e6</sub>  
 ジ、トリ-アルギニルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーアルギニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーアルギニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーアルギニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーアルギニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーアルギニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジーアルギニルメソボルフィリンIX  
 30 ジーアルギニルプロトボルフィリンIX  
 ジーアルギニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-アルギニルコプロボルフィリンIII  
 ジーアルギニルヘマトボルフィリンIX  
 ジーアルギニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーアルギニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-アルギニルバクテリオクロリン<sub>e6</sub>  
 ジーリシルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-リシルクロリン<sub>e6</sub>  
 ジ、トリ-リシルメソクロリン<sub>e6</sub>  
 40 ジーリシルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーリシルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーリシルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーリシルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジーリシルホトプロトボルフィリンIX  
 ジーリシルメソボルフィリンIX  
 ジーリシルプロトボルフィリンIX  
 ジーリシルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-リシルコプロボルフィリンIII  
 ジーリシルヘマトボルフィリンIX  
 50 ジーリシルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>

21

ジ-リシルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-リシルバクテリオクロリン<sub>e8</sub>  
 ジ-グルタミニルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-グルタミニルクロリン<sub>e8</sub>  
 ジ、トリ-グルタミニルメソクロリン<sub>e8</sub>  
 ジ-グルタミニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グルタミニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グルタミニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グルタミニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グルタミニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ-グルタミニルメソボルフィリンIX  
 ジ-グルタミニルプロトボルフィリンIX  
 ジ-グルタミニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-グルタミニルコプロボルフィリンII  
 I

ジ-グルタミニルヘマトボルフィリンIX  
 ジ-グルタミニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-グルタミニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-グルタミニルバクテリオクロリン<sub>e8</sub>  
 ジ-アスパルギニルトランス-メソクロリンIX  
 ジ、トリ-アスパルギニルクロリン<sub>e8</sub>  
 ジ、トリ-アスパルギニルメソクロリン<sub>e8</sub>  
 ジ-アスパルギニルクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-アスパルギニルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-アスパルギニルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-アスパルギニルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-アスパルギニルホトプロトボルフィリンIX  
 ジ-アスパルギニルメソボルフィリンIX  
 ジ-アスパルギニルプロトボルフィリンIX  
 ジ-アスパルギニルジューテロボルフィリンIX  
 ジ、トリ、テトラ-アスパルギニルコプロボルフィリン  
 III

ジ-アスパルギニルヘマトボルフィリンIX  
 ジ-アスパルギニルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ-アスパルギニルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 ジ、トリ-アスパルギニルバクテリオクロリン<sub>e8</sub>  
 【0016】更に、アミノジカルボン酸とのモノ、ジまたはポリアミドとしては以下のものがある。

#### クロリン誘導体

モノおよびジアスパルチルトランス-メソクロリンIX  
 モノおよびジグルタミルトランス-メソクロリンIX  
 モノ、ジおよびトリアスパルチルクロリン<sub>e8</sub>  
 モノ、ジおよびトリアスパルチルメソクロリン<sub>e8</sub>  
 モノ、ジおよびトリグルタミルクロリン<sub>e8</sub>  
 モノ、ジおよびトリグルタミルメソクロリン<sub>e8</sub>  
 モノおよびジアスパルチルクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジアスパルチルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジアスパルチルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジアスパルチルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジグルタミルクロリン<sub>e4</sub>

22

モノおよびジグルタミルメソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジグルタミルイソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジグルタミルメソイソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノアスパルチルピロフェオホーバイドa  
 モノグルタミルピロフェオホーバイドa  
 モノアスパルチルフェオホーバイドa  
 モノグルタミルフェオホーバイドa  
 モノおよびジアスパルチルホトプロトボルフィリンIX  
 モノおよびジグルタミルホトプロトボルフィリンIX  
 10 モノおよびジ-L-α-アミノアジピルトランス-メソ  
 クロリンIX  
ボルフィリン誘導体  
 モノおよびジアスパルチルメソボルフィリンIX  
 モノおよびジグルタミルメソボルフィリンIX  
 モノおよびジアスパルチルプロトボルフィリンIX  
 モノおよびジグルタミルプロトボルフィリンIX  
 モノおよびジアスパルチルジューテロボルフィリンIX  
 モノおよびジグルタミルジューテロボルフィリンIX  
 モノ、ジ、トリおよびテトラアスパルチルコプロボルフ  
 20 イリンIII (異性体混合物)  
 モノ、ジ、トリおよびテトラグルタミルコプロボルフ  
 イリンIII

モノおよびジアスパルチルヘマトボルフィリンIX  
 モノおよびジグルタミルヘマトボルフィリンIX  
バクテリオクロリン誘導体  
 モノおよびジアスパルチルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジグルタミルバクテリオクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジアスパルチルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 モノおよびジグルタミルバクテリオイソクロリン<sub>e4</sub>  
 30 モノ、ジおよびトリアスパルチルバクテリオクロリン<sub>e8</sub>  
 モノ、ジおよびトリグルタミルバクテリオクロリン<sub>e8</sub>  
 モノアスパルチルピロバクテリオフェオホーバイドa  
 モノグルタミルピロバクテリオフェオホーバイドa  
 モノアスパルチルバクテリオフェオホーバイドa  
 モノグルタミルバクテリオフェオホーバイドa

【0017】本発明のテトラピロールは文献に見られる種々の合成方法により製造することができる。例えば、クロリン<sub>e8</sub>については以下の文献が挙げられる：

- (1) ウィルスタッター、アール。(Willstätter, R.) およびストール、エー。(Stoll, A.) 共著；インベスティゲイションズ・オン・クロロフィル (Investigations on Chlorophyll: クロロフィルの研究)、(訳者：シェルツ、エフ.エム。(Schertz, F. M.) およびメルツ、エー.アール。(Merz, A. R.))、サイエンス・プリンティング・プレス (Science Printing Press)、ペンシルバニア州ランカスター、1928年、176 頁。  
 (2) ウィルスタッター、アール。(Willstätter, R.) およびアイスラー、エム。(Isler, M.) 共著；アナレン・デル・ヘミー (Ann. Chem.)、390 号、1912年、269頁。

50 【0018】本発明の化合物は動脈硬化症の光線治療に

有用である。動脈硬化症のある人間または哺乳類の動物に本発明の化合物を投与すると、上記化合物は同病変部位に選択的に取り込まれ、これに適切な波長および強度を有する光を照射すると、同化合物は蛍光を発すると共に活性酸素を発生し、殺細胞効果を示して動脈硬化症の病変を治療する。投与の対象の生体である宿主 (host) は、生体内に動脈硬化病変を有する哺乳類の動物である。哺乳動物以外で生体内に動脈硬化病変を有する大部分の動物、特に脊柱動物などにも適用し得るが、実際に適用すべき例はない。光線治療に使用する化合物は、理想的には次の性質を有していなければならない：

(a) 光線によって活性化されない場合、および光線によって活性化されるまでの間、正規の治療投与量において無毒であること、(b) 選択的に病変部位に蓄積されやすいこと、(c) 特定の光線に対し選択的に活性であること、(d) 光線または電磁波を当てたとき、動脈硬化症に対して細胞死滅作用を及ぼす程度まで活性化されること、および (e) 治療後、容易に代謝または排出されること。

【0019】本発明の治療剤である化合物は上記特性を有すると共に、更に生理的な水素イオン濃度を示す水に適度な溶解性を有するという特徴がある。また前記の化合物は、従来の他のテトラピロール、例えばヘマトポフィリン誘導体やホトフリンIIを用いた場合と比較すると、同一量程度のコレステロールが沈積した動脈硬化症の病変部位で、同一量の投与であってもより強い強度の蛍光を発生することが認められる。従って本発明の化合物を使用すると、動脈硬化の周囲の正常組織と比較して動脈硬化部分がより著しいコントラストを示す。更に、従来のテトラピロールのいくつかは、ばらつきのある蛍光特性を示し、あるいは蛍光が宿主内において日によって変化するのに対し、本発明の化合物はより安定した蛍光を発生する。

【0020】本発明の化合物は、波長300~800nmの範囲内において光線治療用の活性エネルギーを吸収し、前記の特に好ましい化合物の場合には、360~760nmの範囲内における光線、すなわち動脈硬化部にエネルギーを容易に浸透させ得る長い波長の光線を吸収して、光線治療の目的をより好適に達成する。なお、コレステロール部位に取り込まれた本治療剤の発生蛍光の固有波長は、同じ物質のリン酸緩衝塩溶液中におけるそれとは、通常10nm程度波長の遷移が認められる。これは、本発明の治療剤が、単に物理的にコレステロール内に取り込まれているのではなく、なんらかの結合によりコレステロールと結合していることを示すものと想像される。波長の遷移が認められる場合には、同時に発生蛍光の強度変化も生じているのが通例であるが、本発明の化合物の場合にはむしろその強度は高まりこそすれ低下することはない。従って本発明の化合物は光線治療に最適の化合物である。

【0021】現在までの経験によれば、本発明の化合物は、動脈硬化症の病変部位全体にわたって均一に分布するため投与量をかなり少なくすることができる。投与量を少なくできることは、もし上記化合物が排出されなくても、宿主の光線感作を低下することになる。本発明の化合物の投与量は、動脈硬化病変の程度により、0.01~100mg/kg(生体重量)の範囲から選択される。通常約0.5mg/kgである。また本発明の化合物は、治療に用いられる投与量では明らかに無害であり、例えば20mg/kgまでの投与量を用いた実験において、実験動物は本発明の化合物によって死亡することはなかった。

【0022】本発明の化合物は、リン酸緩衝塩溶液などの適宜の水溶液に溶解させ、適宜の方法により治療対象である宿主としての生体内に投与する。水溶液の他に、適宜の分散剤により分散させた水分散液とすることもできる。血管内に直接注射などにより投与するのが好ましい。経口的に、あるいは筋肉または皮下などへ投与することもできる。いずれの場合も、投与に際して本発明の化合物の他に従来公知のトラガカントゴムなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦型剤；トウモロコシデンプンなどの分解代謝剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；蔗糖などの甘味量；パラベン類などの防腐剤；染料；サクラノ香料などの香料；水、エタノール、グリコールなどの溶媒または分散媒；抗菌剤；糖または塩化ナトリウムなどの等張剤などを含むことができる。これらの化合物は、好ましくは塩基性塩、例えば、ナトリウム塩の形で凍結乾燥した無菌の、発熱性物質を含まない化合物として製剤することができる。好ましい製剤形態は、注射可能な（等張性の）溶液である。

【0023】本発明の化合物は、投与後、理由は不明であるが、生体内の動脈硬化部位に特異的かつ選択的に集積する。従って、適宜の時間後、例えば血管内投与の場合には数分から数十時間経過後に、病変部位に光線を照射する。光線治療用の照射源については限定されないがレーザー光線が好ましい。なぜならば、所望の波長範囲内において強い光線を選択的に照射することができるからである。レーザー光線の照射には、フィルターを通した強力な連続光源、励起した色素または他のレーザー、および送光システム等が使用される。照射するレーザー光は前記のように360~760nm、例えば405nmの波長が用いられる。照射強度は適宜に選択され、通常は10~1000mW/cm<sup>2</sup>、好ましくは20~500mW/cm<sup>2</sup>の範囲が用いられ、少なくとも500mWの全出力で行う。現在市販されているいくつかのレーザーはこれらの基準を満足するものである。光線治療を行う場合、化合物の投与後、レーザー光線を石英繊維の先端から照射する。動脈硬化症病変部位の表面に照射する他に、石英繊維の先端を病変部位に挿入して内部を照射することもできる。照射状態は直接視覚により、またはCRTスクリーン上に映し出して観察する。

【0024】本発明の化合物による治療においては、血管内にカテーテル（内視鏡であってもよい）を挿入する治療法および血管外側からの治療法の二種類の方法が本発明者らにより考案された。前者の血管内カテーテル挿入による方法では、血管内壁に直接レーザ光線を照射して物質特有の蛍光を観測することにより、動脈硬化病変部位を的確に把握して、直接的（的確、かつ局所的な）治療を行うことができる。一方、後者の血管外側からの治療法では、血管内にカテーテルを挿入せず、血管外側からレーザ光線を照射して物質特有の蛍光を血管外側から観測し、病変部位を把握するが、前者と同様に直接的な治療を行うことができる。この血管外側からの治療方法は、血管内カテーテル挿入が不可能な心臓の冠状動脈、下肢の血管、脳内血管に対する治療および脳梗塞の治療にも対処が可能である。

#### 【0025】

【実施例】以下、本発明の化合物について薬効試験の実施例を示し、本発明をより詳細に説明する。本試験では形態学的および生化学的にヒト動脈硬化症ときわめて類似した動脈硬化病変が形成される高コレステロール血症ウサギに本発明の化合物を投与して光線治療を行った。

試験化合物として次の2種類を用いた：

モノーレーアスパルチルクロリン<sub>e</sub>（以下、「NP<sub>e</sub>」という）

モノーレーセリニルクロリン<sub>e</sub>（以下、「MS<sub>e</sub>」という）

比較化合物としてホトフリンメディカ（PHOTOFRIN MEDICA）社製のホトフリンII（商品名）を用いた。これらの化合物はリン酸塩緩衝溶液（pH 7.4）に溶解させて使用した。

#### 【0026】製造例1

##### モノーレーアスパルチルクロリン<sub>e</sub>の製造

フィッシャー（Fischer）およびシュテルン（Stern）共著；ディー・ヘミー・デス・ピローレス（Die Chemie Des Pyrroles：ピロールの化学）、第2巻、後半、アカデーミッシェ・フェルラークスゲゼルシャフト（Akademische Verlags-gesellschaft）、ライプツヒ、1940年、91～93頁に記載された方法によりクロリン<sub>e</sub>を調製した。150mgのクロリン<sub>e</sub>（遊離酸の形態）および250mgのレーアスパラギン酸ジ-tert-ブチルエステルハイドロクロライドを20mlのジメチルホルムアミドに溶解させた。1時間ごとに合計3～100mgのN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを加えた。

4時間後、反応混合物を300mlのエーテルで希釈し、200mlの水で2回洗浄し、40mlの1M KOHで抽出した。このKOH溶液を一晩放置して加水分解し、70℃で10分間加熱した。溶液のpHを7に調節し、フラッシュ蒸発により残留エーテルを除去した。次に溶液を逆相カラム（C-18シリカ充填、1.5cmφ×30cm）に導入した。生成物をメタノールおよびpH

6.85の0.01M KPO<sub>4</sub>の緩衝液で段階的溶離法により精製した。望ましくない極性色素が除去されるまで、5%メタノールで溶離を行い、次にモノアスパルチルクロリン<sub>e</sub>を6～8%メタノールで溶離し、未反応のクロリン<sub>e</sub>を25%メタノールで溶離した。簡単にフラッシュ蒸発を行なってメタノールを除去した後、pH 3で生成物を沈澱させ、その後遠心分離機を用いて希酢酸で3回洗浄した。減圧下で生成物を乾燥したところ、モノーレーアスパルチルクロリン<sub>e</sub>の収量は50mgであった。

#### 【0027】製造例2

##### モノーレーセリニルクロリン<sub>e</sub>の調製

上記製造例1と同様の方法で製造したクロリン<sub>e</sub>を使用した。100mgのクロリン<sub>e</sub>および35mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドハイドロクロライドを2mlのN,N'-ジメチルホルムアミドに溶解させた。5分後に125mgのレーセリンベンジルエステルハイドロクロライドを添加し、完全に溶解するまで激しく攪拌し、次に室温で2時間静置した。これに0.5mlの氷酢酸を加え、次に30mlのメタノールおよび12mlの水を加えた。溶液をC-18逆相カラムに通した。カラムを100mlの水で洗浄し、次に4mlの1M NH<sub>4</sub>OHで洗浄し、再度50mlの水で洗浄した。次に、生成物をメタノール/水で溶出させた。30～80%メタノールでカラムから溶出した留分は、メタノール/緩衝液（pH 6.85の0.1M リン酸ナトリウム）の容量比70/30の溶媒を用いてC-18逆相プレート薄層クロマトグラフィ（TLC）で測定したところ、生成物の他にカルボジイミド活性化クロリンを含んでいた。これらの溶出分を集め、十分な3N NaOHを添加し、0.1N NaOHの溶液を調製した。1時間後、加水分解が完結したことを上記のTLCで確認した。メタノールをロータリー蒸発器により除去し、HClによりpHを7.5に調整した。クロリン溶液を同一の逆相カラムに再度通し、水で洗浄し、メタノール/水を使用して段階傾斜溶離法により、10～50%のメタノール濃度で溶出した。TLCにより測定し純粋なモノーレーセリニルクロリン<sub>e</sub>（R<sub>f</sub>は非置換クロリン<sub>e</sub>よりも僅かに大きい）を含む溶出分を集めた。メタノールをロータリー蒸発器により除去し、生成物を三ナトリウム塩として凍結乾燥により乾燥した。

#### 【0028】試験動物

正常なニュージーランド白色ウサギ（日本生物材料センター）から次のようにして人工的にアテローム性（粥状）動脈硬化症を発生させた白色ウサギ（以下、「高コレステロール血症ウサギ」という）を実験対象動物に用いた。このウサギはヒトとの対応が良好で、この種の薬効試験に好適である。白色ウサギに5%のコレステロールおよび10%のビーナッツオイルを含む食餌を与え12～20週間飼育することにより、体重4kgの高コレ

ステロール血症ウサギを得た。各薬物投与治療群としてそれぞれ3羽のウサギを用いた。これらはいずれも同程度の病変を有するウサギであった。

#### 【0029】実験装置

本実験では直径2.1mmのカテーテル(住友電気(株)製)、光感受性物質励起用のアルゴン・ダイ・レーザ(スペクトル・フィジックス社製)、蛍光スペクトル解析装置を使用した。光感受性物質励起用のアルゴン・ダイ・レーザは各物質の吸収帯に合わせた波長、すなわち405nm、630nm ないしは664nmの波長変換が可\*10

\*能で、出力100mW/cm<sup>2</sup>で使用した。このレーザ光はコア径300μmの石英ファイバーに導入しカテーテルに通して、治療例1では血管内に導入し、治療例2では血管外側面に走行させた。

#### 【0030】治療例1

血管内カテーテル挿入による治療試験の方法を表3に示す。

#### 【0031】

#### 【表3】

表 3 血管内カテーテル挿入による治療試験方法

治療条件 薬剤名	薬剤 投与量 ng/kg	投与から 照射までの 時間 hrs	照射波長 nm	照射強度 mW/cm <sup>2</sup>	照射量 J/cm <sup>2</sup>
ホトフリンII	0.5	6	405	100	50
NPe <sub>6</sub>	0.5	6	405	100	50
	0.5	6	664	100	50
MSe <sub>6</sub>	0.5	6	405	100	50

【0032】表3の治療条件に従い、体重約4kgの高コレステロール血症ウサギに各光感受性物質を体重1kg当たり0.5mgの量で耳静脈より投与した。投与後6時間目にネンプタル麻酔下で大腿部動脈を切開してカテーテルを約30cm挿入し、アルゴン・ダイ・レーザをカテーテルを介して動脈の血管内壁に走査的に照射し動脈硬化病変部位に蓄積している光感受性物質を励起して発生する蛍光を観測した。その結果、光感受性物質を十※

※分に取り込んでしていると観測された大動脈弓部の動脈硬化病変に直接的にレーザ光を50J/cm<sup>2</sup>照射して治療を行った。治療終了後、閉腹し傷口および腹腔内に抗生物質を注入し、正常食餌により一週間飼育した。

#### 【0033】治療例2

血管外側からの治療試験の方法を表4に示す。

#### 【0034】

#### 【表4】

表 4 血管外側からの治療試験方法

治療条件 薬剤名	薬剤 投与量 ng/kg	投与から 照射までの 時間 hrs	照射波長 nm	照射強度 mW/cm <sup>2</sup>	照射量 J/cm <sup>2</sup>
ホトフリンII	0.5	6	630	100	50
NPe <sub>6</sub>	0.5	6	664	100	50
	0.5	6	405	100	50
MSe <sub>6</sub>	0.5	6	664	100	50

【0035】表4の治療条件に従い、体重約4kgの高コレステロール血症ウサギに各光感受性物質を体重1kg当たり0.5mgの量で耳静脈より投与した。投与後6時間目にネンプタル麻酔下で開腹して腹部大動脈を露出し、アルゴン・ダイ・レーザをカテーテルを介して大

動脈の血管外側面に走査的に照射し、血管内壁の動脈硬化病変部位に蓄積している光感受性物質を励起して発生する蛍光を、血管外側から観測した。その結果、光感受性物質を十分に取り込んでしていると観測された腹腔動脈分岐部の動脈硬化病変に外側面からレーザ光を50J/cm<sup>2</sup>

照射し、血管外側からの治療を行った。治療終了後、閉腹し傷口および腹腔内に抗生物質を注入し、正常食餌により一週間飼育した。

#### 【0036】治療効果判定法

(1) 光線力学的診断法 (PDD) での動脈硬化病変の確認

治療1週間後、治療部位の動脈硬化病変を確認するために、治療を行った各個体に同一薬物を体重1kg当たり0.5mgの量で耳静脈より投与した。投与後6時間目にネンプタル麻酔下で開腹、開胸し、治療部位の外側面に405nmのレーザ光(100mW/cm<sup>2</sup>)を走査的に照射し、血管内壁に蓄積している光感受性物質を励起して、発生する蛍光を血管外側から観測した。この血管壁各部位から観測された600~700nmの範囲の各光感受性物質の蛍光スペクトルの面積積分重量値より蛍光量を算出し、各光感受性物質の取り込み量の目安とした。各物質の動脈硬化病変部位への取り込み量は動脈硬化の程度と相関性を示すため、同取り込み量を比較することにより動脈硬化の程度を判断することができる。

#### (2) 肉眼的および組織学的診断

上記(1)に続き、動物を麻酔死させた後、腹部大動脈から胸部大動脈および大動脈弓部を摘出し、連続凍結切片を作成して、ヘマトキシリン・エオジン染色(H.E.染色)およびスダンIII脂肪染色による組織学的診断を行った。

#### (3) 蛍光顕微鏡による各光感受性物質の蛍光と組織形\*

#### \* 態の比較観察

上記(2)で作成した連続凍結切片の一部を蛍光顕微鏡観察用標本として即時冷暗室に保存し、標本作成後1時間以内に暗所で蛍光顕微鏡により各光感受性物質の蛍光の組織内分布を観察すると共に、組織形態を観察し比較検討した。

#### 【0037】試験結果1

治療例1の血管内挿入カテーテルによる治療試験結果を以下に述べる。各光感受性物質を投与して大動脈弓部の動脈硬化病変を血管内挿入カテーテルにより治療を行ったウサギに、治療1週間後、同一薬物を投与して光線力学的診断を行い、血管内壁に蓄積している光感受性物質の蛍光を血管外側から観測して治療前に観測した各光感受性物質の蛍光量と比較した(表5参照)。その結果、ホトフリンII投与群の大動脈弓部の動脈硬化部位における蛍光量は、治療前では5.1、治療後では3.3、NPe<sub>s</sub>投与群の蛍光量は治療前21.0、治療後3.6、MSe<sub>s</sub>投与群の蛍光量は治療前19.2、治療後3.4を示した。ホトフリンII投与群の場合には、同物質の治療前の蛍光量に対する治療後の蛍光量は約65%であるが、それに対してNPe<sub>s</sub>およびMSe<sub>s</sub>投与群では約17%と少なく、ホトフリンII投与群に比べNPe<sub>s</sub>およびMSe<sub>s</sub>投与群では治療により動脈硬化の程度が軽減されたことが示唆された。

#### 【0038】

【表5】

表 5 血管内挿入カテーテルによる治療前後の動脈硬化部位における各光感受性物質の蛍光量

薬剤名	照射波長	各光感受性物質の蛍光量	
		治療前	治療後
ホトフリンII	405nm	5.1	3.3
NPe <sub>s</sub>	405nm	21.0	3.6
	664nm	19.0	3.0
MSe <sub>s</sub>	405nm	19.2	3.4
非投与群	405nm	0.0	0.0

【0039】また、大動脈弓部の同一部位の凍結切片を 50 作成して組織学的診断を行った結果を表6に示した。非投



与群では血管壁の内膜と中膜との間にスタンIII 脂肪染色で強く染まる脂肪滴を含む細胞が密に存在する動脈硬化層が観察され(+5)、肉眼的にも内膜隆起が全体に広がりを示し、硬質度の非常に高い血管壁が観察された(+5)。またホトフリンII 投与群の大動脈弓部の各所見は、非投与群に比べ硬質度の低下がわずかに観察され(+3)、かつ動脈硬化層のスタンIII 脂肪染色性が若干低下している(+3)が、非投与群の動脈硬化程度と有意な差は観察されず、著明な治療効果は得られなかった。一方、NPe<sub>8</sub> 投与群の大動脈弓部は、非投与群に比べ内膜隆起が軽減し、血管壁が薄く硬質度が低下していた(±0~+1)。更に組織的診断では血管壁の内膜\*

\*と中膜との間の動脈硬化層のスタンIII 脂肪染色性が低下しており、組織学的に一部動脈硬化の脱落による空胞化が目立った(+1)。更に、NPe<sub>8</sub>の異なる二種の吸収帯に合わせたレーザ波長、405nm および664nm による治療はいずれも同程度の高い治療効果を示した。また、MSe<sub>8</sub> 投与群の大動脈弓部の各所見もNPe<sub>8</sub> 投与群と同程度の治療効果が得られた。このように、ホトフリンII 投与群の治療効果に比べてNPe<sub>8</sub> およびMSe<sub>8</sub> 投与群の治療効果は高く、動脈硬化程度の軽減、動脈硬化病変の改善が著明に認められた。

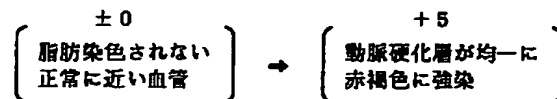
【0040】

【表6】

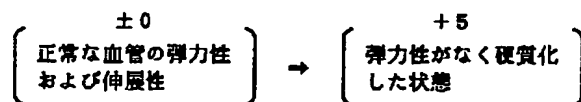
表 6 血管内挿入カテーテルによる治療部位の試験結果

薬剤名	照射波長	組織的診断 <sup>1)</sup> スタンIII 染色性	触診 <sup>2)</sup> 弾力性 伸展性	肉眼的診断 <sup>3)</sup> 動脈硬化度
ホトフリンII	405nm	+3	+3	+3
NPe <sub>8</sub>	405nm	±0	±0	+1
	664nm	±0	±0	+1
MSe <sub>8</sub>	405nm	±0	±0	+1
非投与群	405nm	+5	+5	+5

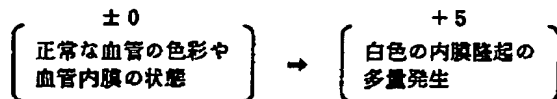
## 1) 組織的診断：動脈硬化層の性状およびスタンIII 脂肪染色性



## 2) 触診：弾力性および伸展性の有無



## 3) 肉眼的診断：白色の内膜隆起の発生日による動脈硬化度



## 【0041】試験結果2

治療例2の血管外側からの治療試験結果を以下に述べる。各光感受性物質を投与して腹腔動脈分岐部の外側から治療したウサギに1週間後、同一薬物を投与して光線力学的診断を行い、血管内壁に蓄積している光感受性物質の蛍光を血管外側から観測し、更に同一部位の凍結切片を作成して組織的診断を行った(表7、8および9参照)。それらの結果によれば、ホトフリンII 投与群(表7)の治療部位周辺における蛍光量は約4.5、治療部位では約2.8を示し、治療部位とその周辺の取り込み量に有意な差は見られなかった。一方、NPe<sub>8</sub> 投与群(表8)およびMSe<sub>8</sub> 投与群(表9)においては、治

療部位周辺における蛍光量は1.6~2.0と高い数値を示したのに対し、治療部位では2~3と低い数値を示し、治療部位での取り込み量は約1/5まで低下し、治療により動脈硬化程度が軽減されたことが示唆された。

【0042】上記のNPe<sub>8</sub> 投与群に対して、同一部位の凍結切片を作成して蛍光顕微鏡レベルで確認した結果、治療部位周辺の強い蛍光は、血管壁の内膜と中膜との間の動脈硬化層から強く発光されていたものであり、正常組織である外膜や弾性繊維から蛍光は観察されなかった。これに対して治療部位の内膜と中膜との間の動脈硬化層からはNPe<sub>8</sub>の蛍光はほとんど観察されなかった。また、肉眼的、組織的所見では、ホトフリンII 投与群

の治療部位は治療部位周辺と比べわずかに硬質度が低下し(+3)、動脈硬化層のスダンIII 脂肪染色性が若干低下している(+3~+4)が、動脈硬化の程度に有意な差は見られず著明な治療効果は得られなかった。一方、NPe<sub>8</sub>およびMSe<sub>8</sub>投与群では、治療部位周辺で明らかに白色の内膜隆起が生じており(+5)、スダンII I 脂肪染色に強染する動脈硬化層が確認された(+5)のに対し、治療部位は内膜隆起が軽減しており(+1)、血管壁がやや薄くなり、組織学的診断では血管壁の内膜と中膜間の動脈硬化層のスダンIII脂肪染色性\*10 【表7】

表 7 血管外側からの治療試験結果-1 (ホトフリンII 投与)

試験項目		光線力学的 診断法	組織学的診断	触診	肉眼的診断
測定位置		蛍光量	スダンIII 染色性	弾力性 伸展性	動脈硬化度
1	-1.5 cm	4.5	+5	+4	+5
2	-1.0 cm	4.2	+5	+4	+5
3	治療部位	3.0	+3	+3	+3
4	"	2.6	+4	+3	+3
5	+1.0 cm	4.4	+5	+5	+5
6	+1.5 cm	4.7	+5	+5	+5

【0044】

【表8】

表 8 血管外側からの治療試験結果-2 (NPe<sub>8</sub>投与)

試験項目		光線力学的 診断法	組織学的診断	触診	肉眼的診断
測定位置		蛍光量	スダンIII 染色性	弾力性 伸展性	動脈硬化度
1	-1.5 cm	19.8	+5	+4	+5
2	-1.0 cm	19.2	+5	+4	+5
3	治療部位	2.7	±0	+1	+1
4	"	2.5	±0	+1	+1
5	+1.0 cm	18.3	+5	+5	+5
6	+1.5 cm	20.3	+5	+5	+5

【0045】

【表9】

\*が低下しており、組織学的に一部脂肪細胞の脱落による空胞化が見られた(±0)。なお、NPe<sub>8</sub>投与群では、治療例1と同様に異なる二種の波長405nm および664nm のレーザ光による治療効果は、どちらも同程度の高い治療効果を示した。上記のように、ホトフリンII 投与群の治療効果に比べ、NPe<sub>8</sub>およびMSe<sub>8</sub>投与群の治療効果は高く、動脈硬化程度の軽減、動脈硬化病変の改善が明確に示された。

【0043】

表 9 血管外側からの治療試験結果-3 (MSe<sub>6</sub>投与)

試験項目 測定位置		光線力学的 診断法 蛍光量	組織的診断 スダンIII 染色性	触診 弾力性 伸展性	内眼的診断 動脈硬化度
1	-1.5 cm	18.0	+5	+4	+5
2	-1.0 cm	17.1	+5	+4	+5
3	治療部位	3.0	±0	+1	+1
4	"	2.7	±0	+1	+1
5	+1.0 cm	16.0	+5	+5	+5
6	+1.5 cm	17.5	+5	+5	+5

【0046】本発明の化合物による毒物学的特性のうち急性毒性について試験を行った。上記のNPe<sub>6</sub>を用い、マウス(C3H/HEJ系)に静脈内投与して50%致死量(LD<sub>50</sub>)を測定した結果、雄では214 mg/kg、雌では187 mg/kgであった。

#### 【0047】結果のまとめ

(1) NPe<sub>6</sub>およびMSe<sub>6</sub>による動脈硬化病変の光線治療効果は動脈硬化程度の軽減、動脈硬化病変の改善に至り、従来のホトフリンIIによる治療効果に比べ、同程度の動脈硬化病変に対して同一量の投与であってもより高い治療(壊死)効果を示した。

(2) NPe<sub>6</sub>およびMSe<sub>6</sub>による光線診断では、従来のホトフリンIIに比べ動脈硬化病変において優れた選択的取り込みが示され、低い投与量であっても明確に動脈硬化病変部位を診断し、更に動脈硬化病変部位だけを的確に治療することが可能であった。

(3) NPe<sub>6</sub>においては、その異なる二種の吸収帯に合わせたレーザ波長405 nmおよび664 nmによる治療はいずれも高い治療効果を発揮した。

(4) 本発明に当たって考案した血管内カテーテル挿入

による治療方法と血管外側からの治療方法の二種類の方法は、いずれも上記化合物の高い治療効果を発揮し得る治療方法であった。後者の血管外側からの治療方法は血管内カテーテル挿入が不可能な心臓の冠状動脈、下肢の血管、脳内血管に対する治療および脳梗塞の治療にも対処可能である。

#### 【0048】

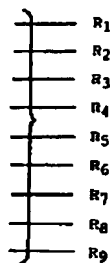
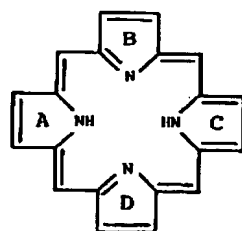
【発明の効果】本発明の化合物を高コレステロール血症ウサギに投与して光線治療を行った結果、以下の効果が認められた。

(1) 該化合物は動脈硬化の病変部位に選択的に取り込まれるため、同病変を的確かつ直接的に治療し得る。

(2) 治療一週間後に、動脈硬化部位は硬質度が低下し、動脈内膜の隆起が減少し、かつ脂肪細胞の脱落が認められた。

(3) 従来のホトフリンIIなどに比べて、同程度の動脈硬化病変に対し同一量の投与でより強い治療効果が得られる。

#### 【化1】



式中、 $R_1$ はメチル基、 $\begin{cases} -H & \text{または} \\ -CH_3 \end{cases}$  または  $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$ ;

$R_2$ は水素、ビニル基、エチル基、 $\begin{smallmatrix} -CHCH_3 \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$ 、アセチル基、 $\begin{cases} -H & -C=O, \\ -エチル、 & | \\ & H \end{cases}$   
 $CH_2CH_2CO_2H$ または  $-CHCHO$ ;

$R_3$ はメチル基、 $\begin{cases} -H & \text{または} \\ -CH_3 \end{cases}$  または  $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$ ;

$R_4$ は水素、ビニル基、エチル基、 $\begin{smallmatrix} -CHCH_3 \\ | \\ OH \end{smallmatrix}$ 、

$CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CHCHO$ または  $\begin{cases} -H \\ -エチル \end{cases}$

$R_5$ はメチル基;

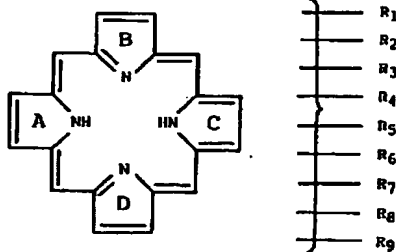
$R_6$ は水素、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または  $CO_2H$ ;

$R_7$ は $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CH_2CO_2R$ または  $\begin{cases} -CH_2CH_2CO_2H \\ -H \end{cases}$  ;

$R_8$ はメチル基または  $\begin{cases} -CH_3 \\ -H \end{cases}$  ;

$R_9$ は水素、 $COOH$ 、 $CH_2COOH$  またはメチル基;

【化3】



式中、 $R_1$ はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$  または  $\begin{cases} -OH \\ -CH_3 \end{cases}$ ;

$R_2$ は水素、ビニル基、エチル基、 $-\text{CHCH}_3$ 、アセチル基、 $\begin{cases} -H \\ -C(=O)H \end{cases}$ 、 $\begin{cases} -C(=O)CH_3 \\ -CH_2CH_2CO_2H \end{cases}$  または  $-\text{CHCHO}$ ;

$R_3$ はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$  または  $\begin{cases} -CH_3 \\ -OH \end{cases}$ ;

$R_4$ は水素、ビニル基、エチル基、 $-\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=O)H$ 、 $-\text{C}(=O)CH_3$ 、 $-\text{CH}_2CH_2CO_2H$ 、 $-\text{CHCHO}$  または  $\begin{cases} -H \\ -\text{エチル} \end{cases}$ ;

$R_5$ はメチル基、 $\begin{cases} -H \\ -CH_3 \end{cases}$  または  $\begin{cases} -CH_3 \\ -OH \end{cases}$ ;

$R_6$ はメチル基;

$R_7$ は水素、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2H$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2R$  または  $\text{CO}_2H$ ;

$R_8$ は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2H$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2R$  または  $\begin{cases} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2H \\ -H \end{cases}$  ;

$R_9$ はメチル基または  $\begin{cases} -CH_3 \\ -H \end{cases}$  ;

$R_{10}$ は水素、 $\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_2\text{COOH}$  またはメチル基;

【化1】

( 続 き )

であり、かつ  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_7$ および $R_9$ が2つの置換基を表わしている場合あるいは2個で同一の炭素に結合している場合には、結合しているピロール環はジヒドロピロールであり;

$R$  は低級アルキルまたはベンジル;

$R_9$ と $R_{10}$ が一体化して $-\text{C}(=O)-$ または $-\text{C}(=O)-$ であり、  
 $-\text{CH}_2$   $-\text{CHCO}_2\text{CH}_3$

かつ  $R_1$  から  $R_9$  の少なくとも1つは遊離カルボキシル基である。

【化3】

(続き)

であり、かつ  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_7$  および  $R_9$  が 2 つの置換基を表わしている場合  
あるいは 2 個で同一の炭素に結合している場合には、結合しているピロール環は  
ジヒドロピロールであり；

$R$  は低級アルキルまたはベンジル；

$R_8$  と  $R_9$  が一体化して  $\begin{array}{c} \text{—C—O} \\ | \\ \text{—CH}_2 \end{array}$  または  $\begin{array}{c} \text{—C—O} \\ | \\ \text{—CHCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$  であり、

かつ  $R_1$  から  $R_9$  の少なくとも 1 つは遊離カルボキシル基である。